



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Febre Q crónica: critérios de diagnóstico e *follow-up*

Ana Luísa Faria Pinto

JUNHO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Febre Q crónica: critérios de diagnóstico e *follow-up*

Ana Luísa Faria Pinto

Orientado por:

Dr.ª Carla Isabel Mimoso Santos

JUNHO'2018

Resumo

A febre Q é uma doença que se não for tratada na sua fase aguda tem um alto risco de evoluir para doença crónica, principalmente na forma de endocardite infecciosa e infecção vascular. Estas formas de doença estão associadas a uma elevada mortalidade, no entanto, ainda existe uma grande discussão científica acerca dos critérios de diagnóstico de febre Q crónica e de qual a melhor estratégia de *follow-up* dos doentes com febre Q aguda de modo a identificar e tratar os doentes com maior probabilidade de progressão para doença crónica. Neste trabalho final de mestrado foi feita uma revisão teórica da bibliografia existente sobre os critérios de diagnóstico de febre Q crónica e estratégias de *follow-up* de febre Q aguda, de modo a determinar quais os critérios mais consensuais entre a comunidade científica. Dos vários artigos publicados destacam-se dois grandes autores que se dedicam ao estudo desta matéria, sendo eles o francês Didier Raoult e o *Dutch Q Fever Consensus Group*, tendo ambos propostas de *guidelines* para o diagnóstico de febre Q crónica.

Ainda não há consenso relativamente ao diagnóstico de febre Q crónica. Os dois autores diferem muito entre si em aspectos que vão desde a própria definição de febre Q crónica ao valor atribuído aos vários exames microbiológicos e imagiológicos. No entanto, ambos defendem que este se deve basear na combinação da apresentação clínica da doença, factores de risco dos doentes e resultados de exames microbiológicos e imagiológicos. Em estudos comparativos das duas propostas concluiu-se que as *guidelines* do *Dutch Q Fever Consensus Group* são mais sensíveis e mais práticas de usar, apesar de menos específicas.

O *follow-up* dos doentes com febre Q aguda desde a fase inicial da infecção é essencial para seleccionar os doentes que se encontram em maior risco de evolução da doença, de modo a receberem um tratamento prolongado que evite a progressão para cronicidade e, deste modo, diminua a mortalidade associada a esta doença. As propostas existentes ainda não chegam a consenso relativamente ao *timing* de valorização das alterações serológicas e da realização de exames imagiológicos, assim como da importância de inclusão de critérios clínicos na estratégia de seguimento.

Palavras-chave: febre Q crónica, critérios de diagnóstico, endocardite infecciosa, *follow-up*.

Este trabalho exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Abstract

Acute Q fever if not treated has a high risk of progressing to chronic disease, mainly in the form of infective endocarditis and vascular infection, which has a high mortality rate.

There's no scientific agreement in which is the best follow-up strategy for patients with acute Q fever and neither for diagnostic criteria of chronic Q fever.

In this master thesis, we review the existing literature on the follow-up strategies for acute Q fever and also on diagnostic criteria of chronic Q fever.

Didier Raoult and the Dutch Q Fever Consensus Group both have guidelines for the diagnosis of chronic Q fever. Their definition of chronic Q fever differs in microbiological and imagiological criteria but both authors agree that the diagnosis should be based on clinical presentation, patient's risk factors and microbiological and imagiological tests. Comparative studies show that the Dutch Q Fever Consensus Group diagnostic criteria are more sensitive and easy to use, although less specific.

Follow-up of patients with acute Q fever is essential from the early beginning in order to select those at higher risk of progressing to chronic disease.

Follow-up strategies differ in many aspects like correct timing for valuing serological changes and performing imagiological tests as well as the importance of specific clinical criteria.

Key-words: chronic Q fever, diagnostic criteria, infective endocarditis, *follow-up*

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina, apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizado sob a orientação da Dr.^a Carla Mimoso Santos, Assistente Convidada de Infeciologia na Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, dirigida pela Prof.^a Doutora Emília Valadas.

Este trabalho foi escrito em conformidade com o antigo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

Índice

Resumo	iii
Abstract.....	iv
Índice de tabelas e figuras	vii
Lista de abreviaturas	viii
Introdução	1
Objectivos	1
Métodos	1
Febre Q	2
Definição.....	2
Epidemiologia.....	3
Manifestações clínicas	3
Diagnóstico de febre Q	6
<i>Dutch Q Fever Consensus Group</i> vs critérios de diagnóstico propostos por Didier Raoult	10
Definição de febre Q crónica	11
Exames imagiológicos e microbiologia	11
Estudos comparativos	15
<i>Follow-up</i> dos doentes com febre Q aguda	16
Conclusão	21
Agradecimentos	23
Bibliografia.....	24

Índice de tabelas e figuras

Tabelas

Tabela 1 - Definição de endocardite infecciosa de acordo com os critérios de Duke modificados	9
Tabela 2 - Critérios de Duke modificados para o diagnóstico de endocardite infecciosa	9
Tabela 3 - <i>Guidelines</i> do <i>Dutch Q Fever Consensus Group</i> para febre Q crónica	13
Tabela 4 – Critérios de diagnóstico propostos por Didier Raoult para o diagnóstico de endocardite infecciosa e infecção vascular por febre Q	14
Tabela 5 - Comparação do número de casos de febre Q crónica diagnosticados segundo as <i>guidelines</i> do <i>Dutch Q Fever Consensus Group</i> e as propostas por Didier Raoult, entre os 284 doentes incluídos na <i>Dutch National Chronic Q Fever Database</i>	15

Figuras

Figura 1 - Estratégia de <i>follow-up</i> dos doentes com febre Q aguda e diagnóstico de endocardite infecciosa.	17
Figura 2 - Estratégia de <i>follow-up</i> dos doentes com febre Q aguda e diagnóstico de endocardite infecciosa segundo a <i>Armed Forces Infectious Diseases Society</i>	19

Lista de abreviaturas

C. burnetii – *Coxiella burnetii*

D. Raoult – Didier Raoult

ECO – Ecografia

EI – Endocardite infecciosa

ELISA – *Enzyme-linked immunosorbent assay*

ETE – Ecocardiograma transesofágico

ETT – Ecocardiograma transtorácico

FDG-PET – Tomografia por emissão de positrões com fluodesoxiglucose

FR – Factor reumatóide

HACEK – *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella* spp.

IFA – Imunofluorescência indirecta

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

LPS – lipopolissacarídeo

PCR – *Polymerase chain reaction*

PET – Tomografia por emissão de positrões

RM – Ressonância magnética

TC – Tomografia computadorizada

VS – Velocidade de sedimentação

Introdução

A febre Q (com origem em *Query fever*) é uma doença infecciosa descrita pela primeira vez em 1937 por Edward Derrick in Queensland, na Austrália. [1] Trata-se de uma zoonose causada pela bactéria intracelular obrigatória *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*), cocobacilo Gram-negativo, que vive nos fagolisossomas das células hospedeiras. É uma doença de distribuição mundial, com exceção da Nova Zelândia, [2] sendo que, desde a sua descoberta, um número crescente de casos isolados e surtos epidémicos têm vindo a ser identificados. Dadas as suas implicações em saúde pública, é uma doença de notificação obrigatória em vários países, incluindo Portugal, desde 1999. [3]

Pelo facto de se tratar de uma doença muitas vezes assintomática ou com sintomas muito inespecíficos, pensa-se que esteja altamente subdiagnosticada. [4] No entanto, dada a probabilidade de 75% de progressão para doença crónica nos casos sem tratamento e a taxa mortalidade que se aproxima dos 100% nestes casos, o diagnóstico e tratamento atempado são essenciais. [5] Apesar da relevância clínica desta doença, existe uma grande controvérsia na comunidade científica relativamente aos critérios de diagnóstico de febre Q crónica.

Objectivos

Este trabalho de final de mestrado tem como objectivo fazer uma revisão teórica da bibliografia existente sobre critérios de diagnóstico da febre Q crónica e estratégias de *follow-up* dos doentes com febre Q aguda, e determinar quais os critérios mais consensuais entre os autores.

Métodos

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed com as palavras-chave *Q fever*, *diagnosis*, *guideline* e *follow-up*. Dos artigos encontrados foram seleccionados os mais relevantes com preferência por incluir artigos publicados após o ano 2000. No entanto, foram incluídos 4 artigos prévios a este ano que foram encontrados na bibliografia destas publicações.

Febre Q

Definição

A febre Q é uma zoonose causada pela bactéria intracelular obrigatória *C. burnetii* que se pode manifestar tanto de forma aguda e autolimitada, de gravidade ligeira a moderada e de prognóstico benigno, ou, pelo contrário, de forma crónica ou persistente, usualmente focal, e com um mau prognóstico. [6, 7]

Uma grande variedade de animais pode ser infectada por *C. burnetii*. O principal reservatório é o gado bovino, caprino e ovino, cães e gatos, mas também já foi encontrada em primatas, roedores, grandes animais selvagens, mamíferos aquáticos, répteis, anfíbios, pássaros e caracóis. [5] No entanto, o gado bovino, caprino e ovino é o principal responsável pela infecção nos humanos. [8]

A sua transmissão resulta, principalmente, da inalação de aerossóis contaminados, aquando do contacto com produtos animais como leite, urina, fezes, e, principalmente, os restos placentários ou líquido amniótico de animais infectados. [9] Também pode ocorrer infecção pelo trato digestivo através da ingestão de queijo fresco ou leite não pasteurizado. [10] Mais raramente é devida a exposição percutânea, transmissão sexual ou por transfusão sanguínea. [8] No entanto, o contacto directo com animais não é necessário, uma vez que a bactéria pode adquirir a forma de esporos muito resistentes e ser transportada pelo ar. [11]

C. burnetii possui algumas características importantes, como a capacidade de proliferar dentro de estruturas fagolisossomas-like de fagócitos mononucleares, um ciclo de vida bifásico e uma variação de fase lipopolissacarídea. [7] Trata-se de uma bactéria extremamente infecciosa, capaz de aguentar condições físicas e de temperatura extremas e que pode sobreviver no ambiente durante meses a anos. Por este motivo, o *Center of Disease Control and Prevention* classificou-a na categoria B de agentes passíveis de serem usados como arma biológica. [12, 13]

C. burnetii tem um período de incubação de 2 a 3 semanas e os pacientes sintomáticos podem manifestar a doença durante semanas ou meses se não forem tratados. [5, 14]

Epidemiologia

A febre Q tem uma ampla distribuição a nível mundial, com crescente interesse na Europa desde o surto verificado na Holanda entre 2007 e 2009, com um total de 3523 casos detectados. [15] Apesar de, na generalidade dos países da Europa, os casos de febre Q estarem a diminuir, em Portugal o número mantém-se estável, sendo esta considerada uma doença endémica, com maior número de casos notificados na região Centro e Sul. [6, 9] A doença foi detectada a primeira vez em Portugal em 1948 e é de declaração obrigatória desde 1999, apesar de nunca se ter verificado nenhum surto epidemiológico. [13] Observa-se uma média de 0,1 casos por 10⁵ habitantes por ano em Portugal, de acordo com as notificações. [10] De 2011 a 2014 foram notificados 79 casos, com destaque para o ano de 2012, o ano com mais notificações desde que esta é obrigatória (29 casos). [16]

Uma vez que a febre Q tem uma apresentação polimórfica com um quadro inespecífico, e que varia de região para região, assim como o facto de a grande maioria dos casos de infecção aguda ser assintomática, pensa-se que a sua incidência está subestimada. [4, 17] É mais frequente no sexo masculino e nos indivíduos com mais de 40 anos. [14] Numa série de casos de febre Q diagnosticados no Hospital de Santa Maria entre 1974 e 1987 verificou-se uma predominância de 94% do sexo masculino com um pico de incidência do grupo etário dos 41-50 anos. [18] No entanto, apesar da predominância no sexo masculino, a seroprevalência apresenta um rácio homem:mulher de 1:1, motivo pelo qual se pensa que após a exposição a *C. burnetii* os dois géneros são afectados de forma igual, mas o sexo masculino é mais sintomático. [12] Este facto pode dever-se ao factor protector do 17 β -estradiol nas mulheres. [19]

Manifestações clínicas

A infecção por *C. burnetii* é assintomática em 60% dos casos e apenas 2-5% destes requerem hospitalização. [10, 12]

Existe uma grande variabilidade clínica nas manifestações da doença, que é resultado das características biológicas do hospedeiro, de factores relacionados com a exposição ao agente ou da estirpe de *C. burnetii* responsável pela infecção.

A infecção por *C. burnetii* pode originar manifestações em qualquer órgão, no entanto, na maioria dos casos, surge como doença febril benigna auto-limitada. [13] O pico de febre surge entre o segundo e quarto dia de infecção e pode chegar aos 40°C, decrescendo gradualmente nas duas semanas seguintes. [20] Geralmente, surge associada a outros sintomas como calafrios, sudorese, cefaleias, fotofobia, artralgia, mialgia e fadiga. Também pode desenvolver-se hepatite aguda observando-se sinais e sintomas como anorexia, náuseas, vômito, diarreia, icterícia e hepatomegalia, ou pneumonia atípica que se pode manifestar por tosse, dispneia, expectoração e dor torácica pleurítica. [13, 14] Podem estar presentes alterações radiográficas na radiografia do tórax, no entanto, estas são muito inespecíficas. [1] A maior parte dos casos sintomáticos ficam por diagnosticar e passa despercebida aos clínicos, comportando-se de forma autolimitada. [13]

O “Projecto Febre Q”, realizado em Portugal entre 2011 e 2014 teve como objectivo estudar a importância da *C. burnetii* em Saúde Pública, centrando-se nos casos de Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo e Algarve, onde se verificam mais de 75% dos casos de febre Q. Este projecto foi lançado com o objectivo de identificar e caracterizar o contexto epidemiológico e clínico da doença e estudar a bactéria e os factores de virulência das estirpes que circulam no país (grupos genéticos e perfis de resistência antimicrobianos), de modo a conhecer a realidade portuguesa da febre Q. [21] No âmbito deste projecto foram investigados 247 casos de febre Q, 232 (93,9%) dos quais apresentaram um quadro de infecção aguda à data do diagnóstico e 15 (6,1%) eram doentes crónicos. Neste estudo verificou-se que a apresentação mais típica da doença aguda em Portugal é a síndrome febril indeterminada (44,8%) com envolvimento hepático (25,3%) ou pulmonar (17,5%), sendo raro ocorrerem em simultâneo (3,2%). [6] Mais raramente podem surgir quadros neurológicos como meningoencefalite, encefalite, meningite asséptica, mielite, nevrite óptica ou neuropatia periférica. [22]

De um modo geral, a infecção aguda manifesta-se por alterações hematológicas, verificando-se leucocitose em 25% dos casos, apesar de na maioria dos casos a contagem de leucócitos ser normal, e trombocitopenia na fase inicial da doença (em 66% dos casos), seguida de trombocitose. Verifica-se também aumento da creatinina, velocidade de sedimentação (VS), fosfatase alcalina, proteína C-reativa, gamaglutamiltransferase, lactato desidrogenase e creatinafosfocinase. O achado laboratorial mais comum é a elevação das transaminases, verificada em cerca de 85%

dos doentes. Pode também manifestar-se com hiponatremia, hematúria e presença de auto-anticorpos. [5, 13]

Apenas 5 a 10% dos casos de febre Q aguda são diagnosticados e a taxa da mortalidade entre os infectados é de 1-2%. [1, 23]

Todas as infecções, incluindo as assintomáticas, podem evoluir e originar complicações. Após a infecção primária apenas 1 a 5% dos casos evoluem para febre Q crónica. [24] Na literatura estão descritos casos de febre Q crónica que ocorreram meses a anos após a infecção inicial, sendo o intervalo mais longo detectado de 20 anos. [25] Deste modo, o *follow-up* dos pacientes com febre Q aguda é essencial para a detecção e tratamento atempado da febre Q crónica. [26]

A Endocardite Infecciosa (EI) é a manifestação crónica mais frequente da doença, correspondendo a 60%-78% dos casos a nível mundial. [1, 5] Para além desta manifestação, a doença crónica pode surgir também na forma de infecção de aneurismas ou próteses valvulares, dos ossos e das articulações, infecção pulmonar crónica ou hepatite crónica. [8] Num estudo realizado em 494 pacientes com infecções focalizadas persistentes verificou-se que 68% correspondiam a EI, 20% a infecção vascular, 7% a infecção osteoarticular, 6% a linfadenite, 3% a infecção genital e 1% a pericardite. [27]

Os indivíduos com próteses valvulares (mecânicas ou biológicas) ou valvulopatias (aorta bicúspide, prolapso da válvula mitral) têm maior risco de evolução da doença para EI, sendo este risco maior no caso das próteses valvulares. [28, 29] Estima-se que o risco de desenvolver EI em indivíduos que tiveram febre Q aguda e têm doença valvular prévia é de 39%, no entanto, este número sobe para 75% no caso de doentes que não receberam tratamento para a febre Q aguda. [29] Numa série de 22 casos franceses de EI por *C. burnetii* verificou-se que 77,2% dos pacientes tinham alterações cardiovasculares previamente ao desenvolvimento da doença. [30] A apoiar ainda mais esta relação, em 2001, Didier Raoult (D. Raoult) *et al.* conduziu um estudo onde comparou 102 doentes com EI por *C. burnetii* com um grupo controlo de 200 doentes com febre Q aguda. Dentro do grupo de doentes com EI verificou-se que 93% tinha valvulopatias prévias, em contraste com o grupo controlo, onde apenas 3% apresentava doença valvular. Neste estudo também se concluiu que o tipo de valvulopatia não tem influência na progressão para EI. [29]

Dado o elevado risco de cronicidade nos doentes com anomalias cardiovasculares, estes devem ser submetidos a tratamento para evitar a progressão da doença. [31] *C. burnetii* é o agente causal de 37% dos casos de EI com exame cultural negativo e representa 3 a 5% dos casos de EI. [29, 32] Existem ainda outros factores predisponentes para febre Q crónica tais como gravidez, imunossupressão, cancro, anomalias vasculares, próteses articulares e doença renal crónica, no entanto, ocasionalmente, a febre Q crónica desenvolve-se em indivíduos sem factores de risco conhecidos. [13, 25] Se não for tratada a febre Q crónica é sempre fatal, pelo que o tratamento atempado é essencial para salvar a vida do doente. [5] Pelo contrário, o índice de mortalidade é inferior a 5% caso haja tratamento adequado. [33]

Num estudo de revisão publicado pela *British Infection Association* em 2011, foram avaliados 10 artigos relativamente aos sintomas presentes na febre Q crónica. Neste estudo concluiu-se que o sintoma mais frequente é a febre, presente em 23 a 100% dos estudos avaliados, seguido da perda de peso (11-100%). Em cinco destes artigos também está descrito hepatomegalia e/ou esplenomegalia que estão presentes em 9-100% dos casos. Em três estudos foram ainda descritos suores nocturnos em 26-100% dos casos e num estudo 6% dos casos não apresentaram nenhuma sintomatologia. [34]

Uma das sequelas da infecção por *C. burnetii* é a síndrome de fadiga crónica, caracterizado por fadiga inapropriada, suores nocturnos, distúrbios do sono, irritabilidade, dificuldade de concentração, dores musculares e nas articulações e alterações de humor. [1] Uma vez que a fadiga crónica não afecta todos os doentes que tiveram febre Q, o seu desenvolvimento parece estar associado a factores biológicos e psicossociais de cada indivíduo. [35] Aproximadamente 20% dos doentes apresentam síndrome da fadiga crónica após o episódio de febre Q aguda. [36]

Diagnóstico de febre Q

O diagnóstico de febre Q aguda é relativamente linear e não gera grande controvérsia dentro da comunidade científica. No entanto, o mesmo não se aplica à febre Q crónica, para a qual existem várias propostas e critérios de diagnóstico.

O diagnóstico de febre Q crónica é desafiador e resulta da combinação de sintomas clínicos, factores risco, testes serológicos, testes de amplificação genética e resultados de exames imagiológicos. [24] Os testes disponíveis podem ser directos, baseando-se na visualização, análise molecular e isolamento do agente, ou indirectos, que detectam anticorpos produzidos na sequência da infecção. [13]

A cultura de *C. burnetii* é um método directo de diagnóstico e a sua positividade é altamente específica do diagnóstico de febre Q, apesar de ter uma sensibilidade de apenas 50-60%. [11, 37] Não é um método de diagnóstico realizado habitualmente, uma vez que *C. burnetii* tem um crescimento unicamente intracelular e a cultura tem de ser feita num laboratório de biossegurança nível 3. [34] Para além disso, *C. burnetii* é difícil de isolar quer em amostras de sangue, líquido, plasma ou medula óssea quer em biópsias de válvulas cardíacas, osso, fígado ou placenta e o seu crescimento é lento, podendo demorar mais de duas semanas. [13, 37]

A detecção de *C. burnetii* por PCR é o método directo mais utilizado. É realizado com uma amostra de sangue do doente ou amostras de tecido de regiões afectadas aquando do início dos sintomas e antes de iniciar o tratamento antibiótico. Estão descritos na literatura vários genes-*target* para a amplificação do ácido desoxirribonucleico por PCR, no entanto, o mais utilizado é o gene IS1111 devido à sua maior sensibilidade quando comparado com os outros genes. [7]

Uma vez que a detecção de *C. burnetii* por PCR em amostras sanguíneas também é baixa, a evidência da infecção por este microrganismo é geralmente baseada em métodos indirectos, nomeadamente a serologia. [7, 24] Para além disso, a sensibilidade da detecção de *C. burnetii* por PCR, à semelhança da cultura, é de apenas 50-60% e o PCR apenas é positivo nas duas primeiras semanas de infecção. [17, 37]

Os testes serológicos são o principal método indirecto de diagnóstico da febre Q. Uma das características que permite a distinção serológica da febre Q em fase aguda e fase crónica é a sua variação antigénica, chamada variação de fase. Esta variação deve-se à constituição lipopolissacárida (LPS) da membrana de *C. burnetii*, à qual se deve a sua virulência. Quando é isolado da natureza, *C. burnetii* encontra-se em fase I, que é definida como a fase virulenta, que pela sua estrutura não permitem o acesso de anticorpos às proteínas de superfície, tornando-os muito infecciosos. Em fase I, a bactéria consegue sobreviver no interior de monócitos e macrófagos. A perda parcial de

LPS altera os antigénios para a fase II, tornando-os acessíveis a anticorpos e diminuindo a sua infecciosidade. Esta fase não-virulenta não existe na natureza. Deste modo, no ser humano, os anticorpos de fase I seguem-se aos anticorpos de fase II. [38] Pensa-se que a passagem do LPS para a fase II aquando da infecção no ser humano se deva a defeitos na *clearance* imunológica. [39]

As imunoglobulinas M (IgM) de fase II surgem após 10-17 dias do início dos sintomas e são seguidos de imunoglobulina G (IgG) de fase II. [26] O diagnóstico serológico de uma infecção aguda caracteriza-se por IgG de fase II superiores aos IgG de fase I. [20] Pelo contrário, numa infecção crónica, os IgG de fase I predominam sobre os IgG de fase II. Assim, são indicadores de febre Q crónica: (1) IgG de fase I superiores aos IgG de fase II; (2) persistência de níveis altos de IgG fase I ou aumento do seu valor; (3) reaparecimento dos IgG fase I. [26] Os níveis de anticorpos de fase I e fase II podem persistir por meses ou anos após a infecção inicial. [11]

O principal método serológico que é recomendado pela Organização Mundial de Saúde para o diagnóstico de febre Q, quer aguda quer crónica, é a imunofluorescência indirecta (IFA). [24] No entanto, existem diversas técnicas que podem ser utilizadas na detecção dos anticorpos, como por exemplo a microaglutinação, fixação do complemento, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) e *Imunoblot*. [4] Os valores *cutoff* de IgG e IgM variam entre laboratórios, pelo que devem ser utilizados os valores de referência respectivos para interpretar os resultados. [11]

Um título de IgG fase I ≥ 800 obtido por IFA é internacionalmente aceite para fazer o diagnóstico de febre Q crónica e está incluído dos critérios de Duke modificados para EI, (ver Tabelas 1 e 2) que é a principal apresentação crónica da febre Q. No entanto, devido à grande variabilidade de valores obtidos nos diferentes laboratórios de referência, alguns autores questionam se estes resultados podem ser utilizados isoladamente para tomar decisões clínicas. [11, 33] Em alguns países, como na Holanda, o teste IFA da *Focus Diagnostics* é mais frequentemente utilizado e tem um valor *cutoff* de 1:1024. [34] No entanto, ainda há muitas incertezas relativamente ao título do teste serológico que faz o diagnóstico dos casos crónicos. [26] Devido a esta grande variabilidade foram levantadas questões sobre a validade dos testes serológicos para o diagnóstico de febre Q e reforçada a importância da apresentação clínica no diagnóstico e plano terapêutico. [11]

Tabela 1 - Definição de EI de acordo com os critérios de Duke modificados

EI definitiva
<p>Critérios patológicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Microrganismos identificados por cultura ou exame histológico de uma vegetação, numa vegetação que embolizou ou num abscesso intracardíaco <u>ou</u> 2. Lesões patológicas; vegetações ou abscessos intracardíacos confirmados por exame histológico que demonstre endocardite activa. <p>Critérios clínicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2 critérios <i>major</i> <u>ou</u> 2. 1 critério <i>major</i> e 3 <i>minor</i> <u>ou</u> 3. 5 critérios <i>minor</i>.
EI Provável
<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 critério <i>major</i> e 1 critério <i>minor</i> <u>ou</u> 2. 3 critérios <i>minor</i>.
EI rejeitada
<p>≥ 1 dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico alternativo seguro para as manifestações clínicas de EI; 2. Resolução do quadro clínico até 4 dias após o início da antibioterapia; 3. Ausência de evidência patológica de EI na cirurgia ou autópsia depois de antibioterapia por quatro dias ou menos; 4. Não preenche os critérios para EI possível.

Adaptado de Li JS, Sexton DJ, Mick N, *et al.* Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-8

EI, Endocardite infecciosa.

Tabela 2 - Critérios de Duke modificados para o diagnóstico de EI

Critérios <i>major</i>
<p>1. Hemocultura positiva</p> <p>A. Microrganismo típico de endocardite infecciosa em duas hemoculturas separadas:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, grupo HACEK ou enterococcus adquiridos na comunidade na ausência de um foco primário <u>ou</u> ii. Hemoculturas persistentemente positivas definidas pelo isolamento de um microrganismo consistente com EI: 1. Pelo menos 2 hemoculturas positivas colhidas ≥ de 12h de intervalo; 2. Pelo menos 3 ou a maioria de 4 hemoculturas positivas (sendo a primeira e a última colhidas com ≥ 1h de intervalo); <u>ou</u> iii. Uma hemocultura positiva para <i>C. burnetti</i> ou serologia para IgG fase I com título > 1:800. <p>2. Evidência de envolvimento endocárdico</p> <p>A. Ecocardiograma positivo para EI (ETE recomendado em doentes com válvulas protésicas, classificados com pelo menos “EI possível” por critérios clínicos ou EI</p>

<p>complicada [abcesso paravalvular]; ETT usado como primeiro teste nos outros doentes):</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Massa oscilante intracárdica na válvula ou estruturas de suporte, no trajecto de jactos regurgitantes ou em material implantado na ausência de explicação anatómica alternativa; <u>ou</u> ii. Abcesso; <u>ou</u> iii. Nova deiscência de prótese valvular. <p>B. Regurgitação valvular de novo (agravamento ou modificação de um sopro pré-existente não é suficiente).</p>
Critérios <i>minor</i>
<ul style="list-style-type: none"> 1. Predisposição: condição cardíaca prévia predisponente ou uso de drogas injectáveis; 2. Febre, T>38°C; 3. Fenómenos vasculares: embolismo arterial, enfarte pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival, lesões de Janeway; 4. Fenómenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatóide positivo; 5. Evidência microbiológica: hemocultura positiva mas que não satisfaz um dos critérios <i>major</i> ou evidência serológica de infecção activa com um microrganismo consistente com EI.

Adaptado de Li JS, Sexton DJ, Mick N, *et al.* Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-8

C. burnetii, *Coxiella burnetii*; EI, Endocardite infecciosa; ETE, ecocardiograma transesofágico; ETT, ecocardiograma transtorácico; HACEK, *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella* spp.; IgG, Imunoglobulina G; T, Temperatura.

***Dutch Q Fever Consensus Group* vs critérios de diagnóstico propostos por D. Raoult**

Existem duas principais vertentes diagnósticas da febre Q crónica entre as quais há uma grande controvérsia. Por um lado, existem as *guidelines* criadas por Kampschreur *et al.*, pertencentes ao “*Dutch Q Fever Consensus Group*”, em 2011 e por outro existem as *guidelines* propostas pelo francês D. Raoult, pertencente ao Centro de Referência Nacional Francês de Febre Q. D. Raoult é uma referência a nível mundial na investigação da febre Q, e as suas publicações científicas devem ser tidas em conta por todos os clínicos que trabalhem nessa área. As teorias destes dois autores diferem em vários aspectos, como na importância do valor atribuído ao PCR, ao exame cultural e à serologia, e mesmo na própria definição de febre Q crónica. Estas diferenças levam a que muitos casos se enquadrem nos critérios de diagnóstico de um autor, mas sejam excluídos segundo o outro. De seguida são apresentados os critérios de diagnóstico de

ambos os autores e é feita uma abordagem dos vários pontos nos quais estes dois autores diferem.

Definição de febre Q crónica

As diferenças entre estes autores começam logo na definição de febre Q crónica. D. Raoult propõe que a denominação “febre Q crónica” seja abolida. [23] Na sua opinião, esta definição leva a um tratamento inadequado dos casos de infecção focalizada de *C. burnetii*, uma vez que as variantes da doença (EI, infecção vascular, infecção osteoarticular, linfadenite, infecção genital e pericardite) tomam todas a mesma denominação. [27] Deste modo, D. Raoult estabelece critérios de diagnóstico distintos para EI e infecções vasculares, que são as patologias mais comuns. De referir que este autor apenas estabelece critérios de diagnóstico específicos para estas duas patologias, apesar da infecção crónica por *C. burnetii* poder adquirir muitas outras formas, como pericardite, osteomielite e hepatite, para as quais D. Raoult não propõe critérios. [33] Este autor defende também que deve ser feita uma distinção da EI por febre Q das outras formas de EI, de modo a que se possam fazer comparações entre séries de casos e pelo facto de também estarem descritas vegetações valvulares na febre Q aguda. [27, 40]

Segundo os holandeses esta diferenciação não tem qualquer vantagem, uma vez que não há diferença no tratamento para cada uma destas apresentações da doença. [33]

Exames imagiológicos e microbiologia

Como já foi discutido, a EI é a principal manifestação de infecção crónica por *C. burnetii*, de modo que a ecocardiografia tem um papel importante na avaliação do doente. No entanto, o *Dutch Q Fever Consensus Group* não dá relevância a este exame complementar de diagnóstico como estratégia de *follow-up* nos doentes diagnosticados com febre Q aguda. Pelo contrário, e uma vez que, na maioria dos casos de EI causada por *C. burnetii*, o início é silencioso, D. Raoult recomenda a realização de um ecocardiograma a todos os doentes, sendo que os achados ecocardiográficos são

importantes para ponderar um tratamento antibiótico prolongado, de modo a evitar a progressão da doença para endocardite. [27]

Outra das principais diferenças entre os critérios de diagnóstico destes dois autores é o valor atribuído ao PCR e exame cultural positivo para *C. burnetii* numa amostra sanguínea. As *guidelines* holandesas defendem que estes achados, na ausência de infecção aguda, são um forte indicador de febre Q crónica. Estes valores devem ser interpretados com cuidado, no entanto, os doentes sem EI ou infecção vascular documentada nos exames de imagem mas com um valor de PCR positivo no sangue devem receber tratamento para a febre Q crónica, uma vez que podem ainda não ter doença clinicamente evidente. Deste modo, este valor deve ser considerado na tomada de decisão, mesmo que seja a única alteração verificada. [33] No entanto, como já foi referido anteriormente, a sensibilidade destes exames é de apenas 50-60%. [37]

Segundo D. Raoult, uma análise PCR ou exame cultural e imunohistoquímica de uma válvula cardíaca positiva comprovam o diagnóstico de EI, mas a positividade obtida numa amostra sanguínea apenas constitui um critério *major*. [23] Este achado precisa de ser acompanhado por um foco de endocardite na ecocardiografia ou de infecção vascular em estudos de imagem. [33] (Tabela 4)

Relativamente aos resultados serológicos, ambos os autores consideram que não são suficientes para fazer o diagnóstico de febre Q crónica, devendo sempre ser combinados com informação clínica. [41] Apesar disso, Raoult atribui grande valor ao título de IgG fase I, considerando que um título superior a 1:6400 deve ser considerado um critério *major* para EI ou infecção vascular e um título entre 1:800 e 1:6400 surge como critério *minor*. [33] Estas *guidelines* não vão ao encontro do *cutoff* de 1:800 nas IgG fase I que é internacionalmente aceite como critério *major* de febre Q crónica e que faz parte dos Critérios de Duke modificados. [33, 42] Este valor tem uma excelente sensibilidade mas menor especificidade. [24] No caso das *guidelines* holandesas, estas consideram como valores serológicos positivos um IgG de fase I superior a 1:800 ou 1:1024 caso seja obtido por IFA da *Focus Diagnosis*. A serologia nestas *guidelines* também não é considerada um critério definitivo para febre Q crónica pelo facto de existir um grande número de falsos positivos para esses *cutoffs*. [43, 41] É também necessário ter atenção ao analisar serologias com titulações de IgG fase I muito elevadas ($\geq 1:25600$), uma vez

que, por motivos ainda não esclarecidos, a PCR é muitas vezes negativo nestes casos.
[37]

Nas Tabelas 3 e 4 são apresentadas, respectivamente, as *guidelines* do *Dutch Q Fever Consensus Group* e os critérios de diagnóstico propostos por D. Raoult para EI e infecção vascular por *C. burnetii*. Segundo as primeiras, os doentes são classificados como tendo febre Q crónica comprovada, provável ou possível. Esta classificação vai permitir aos clínicos saber quando iniciar o tratamento.

Tabela 3 - Guidelines do Dutch Q Fever Consensus Group para febre Q crónica

Febre Q crónica comprovada	
	1. PCR positivo para <i>C. burnetii</i> em amostra de sangue ou tecido ^(a) ; <u>ou</u>
	2. IFA \geq 1:800 ou 1:1024 para IgG fase I de <i>C. burnetii</i> ;
e	
	1. EI definitiva de acordo com os critérios de Duke modificados (Tabelas 1 e 2); <u>ou</u>
	2. Vaso aumentado ou infecção protésica comprovada por exames de imagem (FDG-PET, TC, RM ou ECO abdominal)
Febre Q crónica provável	
	IFA \geq 1:1024 para IgG fase I de <i>C. burnetii</i> ;
e	
	1. Valvulopatia que não se enquadra nos critérios major dos Critérios de Duke modificados (Tabelas 1 e 2); <u>ou</u>
	2. Aneurisma e/ou prótese vascular ou valvular cardíaca sem infecção documentada por ETE/ETT, FDG-PET, CT, RM or ECO abdominal; <u>ou</u>
	3. Suspeita de osteomielite ou hepatite como manifestação da febre Q crónica; <u>ou</u>
	4. Gravidez; <u>ou</u>
	5. Sinais e sintomas de infecção crónica, como febre, perda de peso, suores nocturnos, hepatoesplenomegalia, aumento persistente da VS e proteína C reactiva; <u>ou</u>
	6. Inflamação granulomatosa de tecido comprovada por exame histológico; <u>ou</u>
	7. Estado de imunossupressão.
Febre Q crónica possível	
	IFA \geq 1:1024 para IgG fase I de <i>C. burnetii</i> sem manifestações que preencham os critérios de febre Q crónica comprovada ou provável.

^(a)na ausência de infecção aguda

C. burnetii, *Coxiella burnetii*; ECO, Ecografia; EI, Endocardite Infecciosa; ETE, Ecocardiografia transesofágica; ETT, Ecocardiografia transtorácica; FDG-PET, Tomografia por emissão de positrões com fluodeoxiglicose; IFA, Indirect Immunofluorescence Assay; IgG, Imunoglobulina G; PCR, *Polymerase Chain Reaction*; RM, Ressonância Magnética; TC, Tomografia computadorizada; VS, Velocidade de sedimentação

Adaptado de Kampschreur LM, Wegdam-Blans MCA, Wever PC, *et al.* Chronic Q Fever Diagnosis – Consensus Guideline versus Expert Opinion. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1183-8

Tabela 4 – Critérios de diagnóstico propostos por D. Raoult para o diagnóstico de EI e infecção vascular por febre Q

<p>EI por febre Q</p> <p>A. Critérios definitivos Exame cultural, PCR ou imunohistoquímica positivo de uma válvula cardíaca.</p> <p>B. Critérios <i>major</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Microbiologia: exame cultural ou PCR positivo numa amostra sanguínea ou de êmbolo ou exame serológico com IgG de fase I ≥ 6400; 2. Evidência de envolvimento endocárdico: ecocardiograma positivo para EI ou PET-scan que mostre uma fixação valvular ou aneurisma micótico. <p>C. Critérios <i>minor</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Condição cardíaca predisponente; 2. Febre ($T > 38^{\circ}\text{C}$); 3. Fenômenos vasculares, êmbolo arterial major, enfartes sépticos pulmonares, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival e lesões de Janeway; 4. Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osle, manchas de Roth ou FR positivo 5. Evidência serológica: IgG de fase I ≥ 800 e < 6400.[‡] <p>Diagnóstico definitivo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Critério A; 2. 2 critérios B; 3. 1 critério B e 3 critérios C. <p>Diagnóstico possível</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 1 critério B, 2 critérios C (incluindo evidência microbiológica e predisposição cardíaca); 2. 3 critérios C (incluindo serologia positiva e predisposição cardíaca).
<p>Infecção vascular por febre Q</p> <p>A. Critérios definitivos Exame cultural, PCR ou imunohistoquímica positivo de uma amostra arterial (prótese ou aneurisma) ou abscesso periarterial ou espondilodiscite contígua à aorta.</p> <p>B. Critérios <i>major</i></p> <p>Microbiologia: exame cultural ou PCR positivo numa amostra sanguínea ou de êmbolo ou exame serológico com IgG de fase I $\geq 6400^*$; Evidência de envolvimento vascular por TC ou PET scan;</p> <p>C. Critérios <i>minor</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidência serológica: IgG de fase I ≥ 800 e < 6400. 2. Febre ($T > 38^{\circ}\text{C}$); 3. Êmbolo; 4. Predisposição vascular (aneurisma ou prótese vascular). <p>Diagnóstico definitivo</p>

1. Critério A;
2. 2 critérios B;
3. 1 critério B e 2 critérios C (incluindo achados microbiológicos e predisposição vascular).

Diagnóstico possível

Predisposição vascular, evidência serológica e febre ou êmbolo.

‡ Valor Preditivo Positivo=37% [14]

*Valor Preditivo Positivo=75% [14]

EI, Endocardite Infecciosa; FR, Factor reumatóide; IgG, Imunoglobulina G; PCR, *Polymerase Chain Reaction*; PET, Tomografia por emissão de positrões; T, Temperatura; TC, Tomografia computadorizada
Adaptado de Kampschreur LM, Wegdam-Blans MCA, Wever PC, *et al.* Chronic Q Fever Diagnosis – Consensus Guideline versus Expert Opinion. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1183-8

Estudos comparativos

A sensibilidade das *guidelines* holandesas é muito superior à sensibilidade da proposta de D. Raoult, sendo também mais práticas de usar. Para comparar as duas *guidelines* foram aplicados ambos os critérios de diagnóstico aos 284 pacientes incluídos na *Dutch National Chronic Q Fever Database* entre 2006 e 2012. [33] Na Tabela 5 podemos encontrar o número de casos diagnosticados em cada uma das categorias segundo as *guidelines* do *Dutch Q Fever Consensus Group* e a comparação com o número de casos que seriam diagnosticados caso fossem aplicadas as *guidelines* de D. Raoult.

Tabela 5 - Comparação do número de casos de febre Q crónica diagnosticados segundo as *guidelines* do *Dutch Q Fever Consensus Group* e as propostas por D. Raoult, entre os 284 doentes incluídos na *Dutch National Chronic Q Fever Database*

	Segundo <i>Dutch Q Fever Consensus Group</i>	Segundo D. Raoult	
Febre Q comprovada	151 (53,2%)	105 (69,5%)	▼ 46 (30,5%)
Febre Q provável	64 (22,5%)	6 (9,4%)	▼ 59 (90,6%)
Febre Q possível	69 (24,3%)	0	▼ 69 (100%)
			174 (61,3%)

D. Raoult, Didier Raoult.

De referir que, dentro dos casos não diagnosticados segundo as *guidelines* francesas, encontram-se cinco casos com foco de infecção desconhecido e dois casos cujo foco não era nem EI nem infecção vascular. Para além disso, dez dos pacientes

diagnosticados com febre Q comprovada mas que não preenchiam os critérios para o diagnóstico definitivo de febre Q segundo as *guidelines* francesas morreram, seis deles devido a manifestações claras de febre Q. [33]

Uma vez que, cerca de 31% dos casos de febre Q crónica comprovada teriam sido sub-diagnosticados de acordo com os critérios franceses, assim como quase todos os doentes com febre Q crónica provável ou possível, considera-se que as *guidelines* do *Dutch Consensus Group* têm mais sensibilidade. A especificidade destas, em oposição, é provavelmente inferior à sensibilidade da proposta de D. Raoult. No entanto, uma vez que as consequências da febre Q crónica não tratada são nefastas, considera-se que neste caso é mais importante uma alta sensibilidade do que especificidade. [33]

Follow-up dos doentes com febre Q aguda

Sendo que a febre Q crónica pode surgir muitos anos após o diagnóstico inicial de febre Q aguda é importante que estes doentes mantenham um *follow-up* rigoroso nos meses que se seguem ao diagnóstico, para que o tratamento seja instituído o mais cedo possível. O risco do desenvolvimento de EI em doentes diagnosticados com febre Q aguda é de 1-5%, sendo este número muito mais elevado em doentes com factores de risco conhecidos. [11, 24] Segundo vários estudos retrospectivos realizados, o tempo médio de desenvolvimento de EI após a infecção inicial é de 3 a 6 meses, podendo surgir anos após a infecção inicial. [29, 30] Para além disso, uma vez que se trata de uma doença indolente, se não for efectuada uma pesquisa activa pode apenas ser diagnosticada após terem ocorrido danos valvulares significativos. Deste modo, é importante que haja um diagnóstico atempado de modo a que o tratamento médico seja eficaz e não seja necessário recorrer a tratamento cirúrgico de reparação valvular. [25] Num estudo retrospectivo de Landais *et al.*, em 2007, realizado em 22 pacientes que desenvolveram EI após o diagnóstico de febre Q, concluiu-se que todos os pacientes diagnosticados com febre Q aguda, deveriam realizar ETT e ser tratados com antibiótico todos aqueles que apresentassem lesões valvulares, de modo a evitar a progressão da doença.

Caso o ETT fosse normal, deveria ser feito seguimento serológico após 3 e 6 meses do diagnóstico inicial, prosseguindo com ETE e determinação de *C. burnetii* por PCR no

sangue, caso fosse detectado título de IgG fase I ≥ 800 (Figura 1). [30] Estes doentes deverão ser submetidos a tratamento com doxicilina e hidroxicloroquina durante 18 meses. [11]

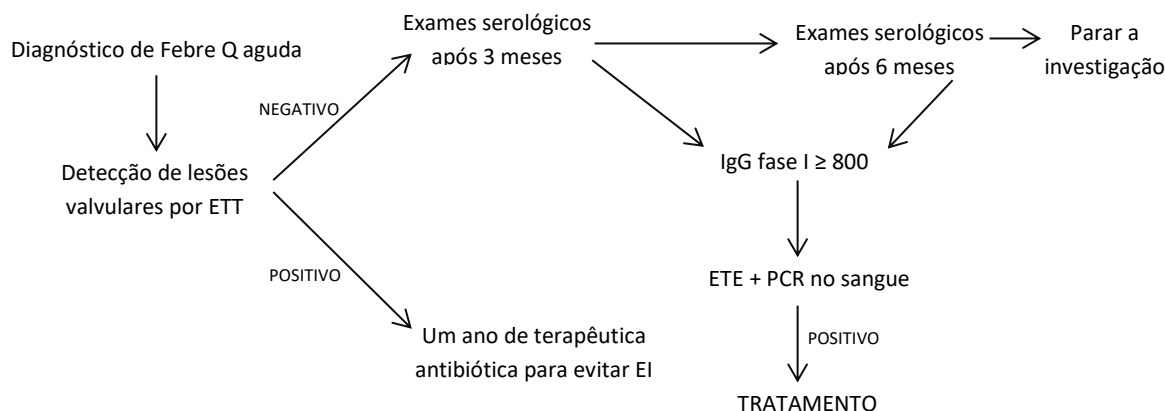


Figura 1 - Estratégia de *follow-up* e diagnóstico de EI dos doentes com febre Q aguda.

Adaptado de Landais C, Fenollar F, Thuny F, *et al.* From acute Q Fever to Endocarditis: Serological Follow-up Strategy. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:1337-40.

EI Endocardite infecciosa; ETE, ecocardiograma transefágico; ETT, ecocardiograma transtorácico; IgG, Imunoglobulina G; PCR, *Polymerase chain reaction*

Paralelamente a este método de *follow-up* defendido pelos franceses, foram emitidas *guidelines* nos EUA pela *Armed Forces Infectious Diseases Society* que preconizam a realização de testes serológicos a todos os doentes após 4 a 6 semanas da infecção aguda (fase de convalescença). Caso estes testes sejam negativos, não é necessário mais nenhum *follow-up*, mas nos doentes com resultado positivo, devem ser repetidos o IgM e IgG de fase I e II a cada 6 meses por um período mínimo de 2 anos, ou por pelo menos 36 meses se ao fim de 2 anos, os valores de IgG fase I forem muito elevados ou iguais ou superiores aos IgG de fase II. Nestes casos, e se houver evidência clínica de infecção aguda (febre, calafrios, perda de peso, dificuldade respiratória, elevação dos parâmetros inflamatórios) deve ser realizado ETE e pesquisa de PCR no sangue para *C. burnetii*, e realizar o tratamento em conformidade com estes resultados (Figura 2). Deste modo, estes autores não recomendam a realização de ETT a todos os pacientes com febre Q aguda mas apenas naqueles que tenham valvulopatias conhecidas ou sinais ou sintomas cardíacos. [11] Esta diferença deve-se ao facto destes autores defenderem que a maioria das anomalias valvulares *major* é detectada no exame físico. [44] Outro

motivo que apoia esta posição é o facto de certas valvulopatias, como por exemplo a regurgitação mitral de grau moderado, serem muito frequentes nos adultos jovens. Deste modo, submeter estes doentes a um tratamento antibiótico prolongado em altas doses pode ter mais efeitos iatrogénicos do que benéficos. [45] No entanto, este tratamento deve ser providenciado caso seja detectada alguma anormalidade no exame objectivo cardíaco ou sejam conhecidas valvulopatias prévias. [11]

No sentido de compreender qual a melhor estratégia de *follow-up* dos pacientes com febre Q aguda e saber quando acontece a maioria das seroconversões para febre Q crónica, foi realizado um estudo após um surto de febre Q na Holanda com 686 doentes diagnosticados inicialmente com febre Q aguda. A estes doentes, foi feito um *follow-up* com serologias aos 3, 6 e 12 meses e PCR aos 12 meses. Foram considerados como tendo febre Q crónica os doentes com dois ou mais dos seguintes critérios: IgG de fase I ≥ 1024 , PCR positivo pelo menos 3 meses após a infecção inicial e sinais clínicos ou radiológicos de doença. De acordo com estes critérios, foram diagnosticados 11 doentes (1,6%) como tendo febre Q crónica, apresentando 6 (54,5%) destes pacientes factores de risco. Verificou-se que o IgG de fase I $\geq 1:1024$ aos 6 meses após a infecção inicial tinha a maior sensibilidade (89%) e valor preditivo positivo (16%) para a confirmação de doença crónica. Paralelamente, níveis altos de IgG fase I ($\geq 1:1024$) aos 3 meses têm um valor preditivo positivo de apenas 4%. Os níveis de IgG fase II podem manter-se elevados por mais de um ano após a infecção inicial, decrescendo depois lentamente. Foram também identificados 35 pacientes com achados laboratoriais sugestivos de febre Q crónica, mas sem achados clínicos compatíveis. Estão descritos muitos casos de infecção subclínica e ainda se discute se devem ser submetidos ou não a antibioterapia. [26] Por este motivo, e pelo baixo valor preditivo positivo dos valores *cutoff* das serologias, [26] o diagnóstico de febre Q crónica não deve ser baseado apenas nos resultados serológicos, mas antes na apresentação clínica. [43]

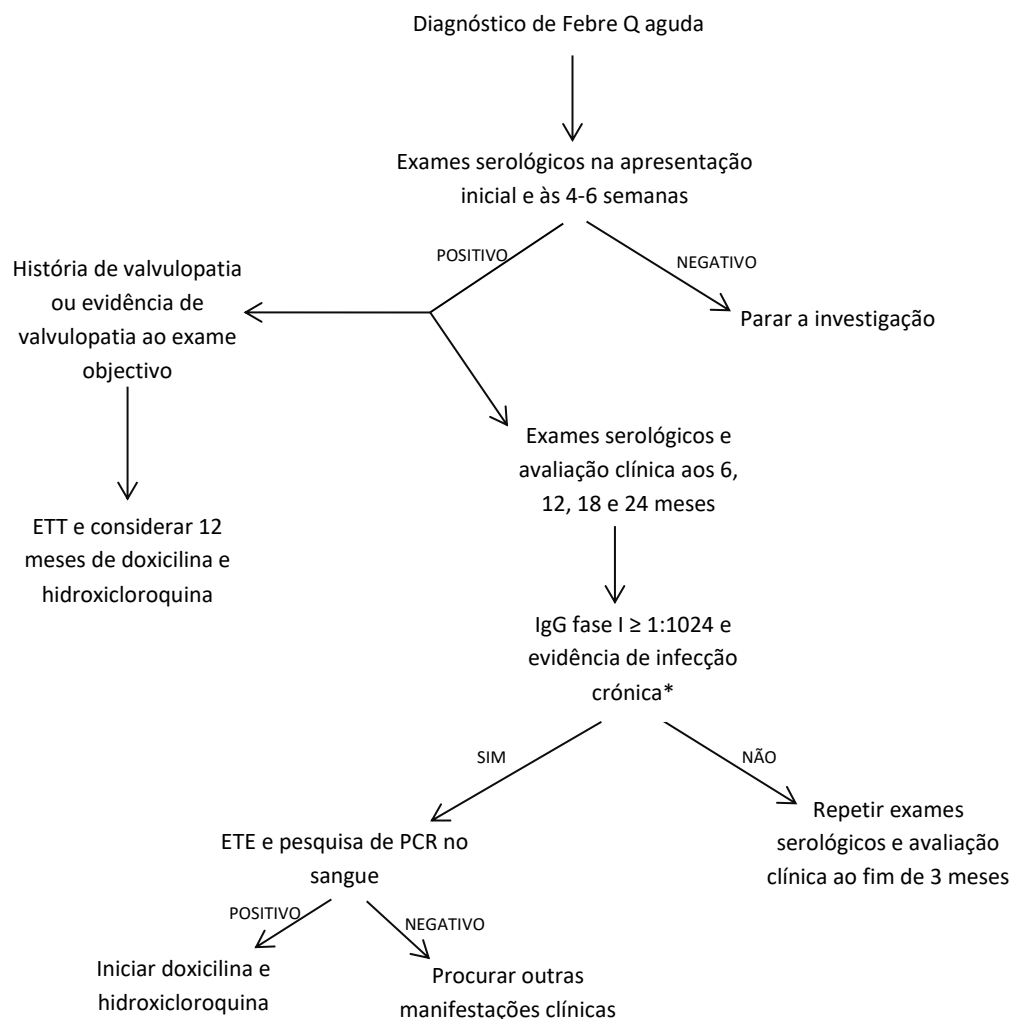


Figura 2 - Estratégia de *follow-up* dos doentes com febre Q aguda e diagnóstico de EI segundo a *Armed Forces Infectious Diseases Society*.

*Sinais e sintomas compatíveis com possível infecção crónica (febre, arrepios, perda de peso, dispneia, sopro de novo, elevação dos parâmetros inflamatórios)

Adaptado de Hartzell MAJJD, Gleeson CDRT, Acoville S, *et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Q Fever by the Armed Forces Infectious Diseases Society. *Mil Med.* 2012;177:484-94

ETE, ecocardiograma transesofágico; ETT, ecocardiograma transtorácico; IgG, Imunoglobulina G; PCR, *Polymerase chain reaction*

No sentido de entender qual o melhor tratamento a administrar a estes doentes, Raoult *et al.* desenvolveu um estudo em 2001 já referido anteriormente, no qual concluiu que o tratamento administrado habitualmente aos doentes com febre Q aguda (doxicilina 200mg/dia durante 3 semanas) não é suficiente para impedir a progressão para febre Q crónica. A administração conjunta de doxicilina com hidroxicloroquina é um tratamento muito mais eficaz e é o tratamento antibiótico com duração mais curta.

De um total de 12 pacientes com valvulopatias que desenvolveram EI, verificou-se que 5 (45,5%) tinham sido submetidos a tratamento com doxicilina e nenhum foi submetido a tratamento com doxicilina e hidroxicloroquina. Pelo contrário, de um grupo de 19 doentes com valvulopatias prévias que recuperou da febre Q aguda, 12 (63%) foram submetidos a terapêutica dupla, 5 (21,5%) a terapêutica apenas com doxicilina e 2 (10,5%) não fizeram nenhum tratamento. Vendo este estudo de outra perspectiva, dos 10 doentes (nos dois grupos) que receberam apenas doxicilina, 5 (50%) desenvolveram EI e dos 12 doentes que receberam um tratamento prolongado de doxicilina com hidroxicloroquina nenhum desenvolveu EI. Deste modo, esta combinação de fármacos durante um período de 12 meses é considerada o melhor tratamento para evitar a progressão para EI nos doentes com febre Q aguda, estando recomendado a todos os doentes com febre Q aguda e valvulopatia pré-existente. [29]

Estes estudos vêm reforçar a importância de realizar seguimento e avaliação dos factores de risco dos pacientes com febre Q aguda nos meses que se seguem à infecção inicial. [26] O atraso no diagnóstico desta doença tem um impacto significativo no prognóstico do doente, uma vez que o tratamento precoce diminui a mortalidade. [25, 30] No entanto, a estratégia ideal de *follow-up* destes doentes ainda continua por definir. [11]

Conclusão

A febre Q é uma doença com elevada mortalidade, que pelo facto de ser muitas vezes assintomática ou com um curso incomum, passa muitas vezes despercebida. Esta dificuldade no diagnóstico faz com que muitos doentes não sejam submetidos a tratamento, evoluindo para febre Q crónica, que se manifesta principalmente na forma de EI ou infecção vascular, e que se não for submetida a tratamento apresenta uma mortalidade perto dos 100%.

Os critérios para o diagnóstico de febre Q crónica não são alvo de consenso por parte da comunidade científica, havendo duas principais vertentes, as *guidelines* criadas pelo “*Dutch Q Fever Consensus Group*” e os critérios de diagnóstico propostos pelo francês D. Raoult. São vários os tópicos nos quais estes dois autores diferem, começando pela própria definição da doença, pois D. Raoult defende a denominação “EI ou infecção vascular por febre Q” em vez da clássica denominação “febre Q crónica”. As *guidelines* holandesas dão mais importância ao valor de PCR quando este constitui um achado isolado, e menos ao ecocardiograma utilizado como estratégia de *follow-up*. Os valores serológicos admitidos como critério de diagnóstico também são diferentes nas duas propostas.

Apesar de todos estes pontos em que estes dois autores diferem, é actualmente aceite que o diagnóstico de febre Q crónica tem necessariamente que resultar da combinação de sintomas clínicos, factores de risco, testes microbiológicos e exames imagiológicos. No entanto, estudos comparativos das duas propostas concluíram que as *guidelines* do “*Dutch Q Fever Consensus Group*” são mais sensíveis do que as propostas por D. Raoult, apesar de menos específicas.

O *follow-up* apropriado dos doentes com febre Q aguda permite identificar aqueles com mais factores de risco, e, portanto, com maior probabilidade de evoluir para cronicidade. Estes doentes devem ser submetidos a um tratamento antibiótico prolongado, de modo a evitar a progressão da doença.

Apesar dos vários critérios sugeridos para o diagnóstico e *follow-up* destes doentes, ainda não está concretamente definida a nível da comunidade médica qual será a melhor atitude a seguir. Neste assunto, ainda há indecisão sobre qual será o melhor *timing* para

valorizar valores aumentados de IgG de fase I nas serologias de seguimento, se o ETT deve ser realizado a todos os doentes com febre Q aguda indiscriminadamente, ou se se deve aguardar pela evolução dos exames serológicos para tomar a decisão. Também ainda não é consensual se os achados clínicos devem ser tidos em conta ou só apenas os exames serológicos e imagiológicos.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à Dr^a. Carla Mimoso Santos por ter aceitado ser orientadora do meu Trabalho Final de Mestrado. Agradeço-lhe por toda a disponibilidade e apoio que demonstrou durante a realização deste trabalho e principalmente por ser uma Professora de excelência, que sabe despertar nos alunos o gosto pela aprendizagem e pela Medicina.

Agradeço também a toda a minha família e amigos, por todo o apoio que me dão, e por terem sido os pilares mais importantes do meu percurso académico.

Bibliografia

- [1] Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet*. 2006;367:679-88.
- [2] Hilbink F, Penrose M, Kovacova E, Kazar J. New Zealand is free from Q fever. *Int J Epidemiol*. 1993;22:945-9.
- [3] Direção-Geral da Saúde. Lista de doenças transmissíveis de notificação obrigatória. *Diário da República*. 2016;243:37142-(2-22).
- [4] Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol*. 1998;236:1823-34.
- [5] Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, *et al*. Diagnosis and Management of Q Fever - United States 2013. *MMWR*. 2013;262:1-30.
- [6] Santos AS. Febre Q: do diagnóstico à investigação ecoepidemiológica de *Coxiella burnetii* no contexto da infeção humana. *Bol Epidemiol*. 2015;14:20-4.
- [7] Mori M, Mertens K, Cutler SJ, Santos AS. Critical Aspects of Detection of *Coxiella burnetii*. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017;17:33-41.
- [8] Maurin M, Raoult D. Q Fever. *Clin Microbiol Revi*. 1999;12:518-53.
- [9] Alves J, Almeida F, Duro R, *et al*. Presentation and diagnosis of acute Q fever in Portugal - A case series. [IDCases](#). 2017;7:34-37.
- [10] Palmela C, Badura R, Valadas E. Acute Q fever in Portugal. Epidemiological and clinical features of 32 hospitalized patients. *Germes*. 2012;2:43-59.
- [11] Hartzell JD, Gleeson T, Scoville S, Massung RF, Wortmann G, Martin JM. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Q Fever by the Armed Forces Infectious Diseases Society. *Mil Med*. 2012;177:484-94.
- [12] Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. *The Lancet*. 2005;5:219-26.
- [13] Santos AS, Bacellar F, França A. Febre Q: revisão de conceitos. *Rev Soc Port Med Int*. 2006;14:90-9.
- [14] Million M, D. Raoult. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. *J Infect*. 2015;71 Suppl 1:S2-9
- [15] Roest HI, Tilburg JJ, Van der Hoek W, *et al*. The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. *Epidemiol Infect*. 2011;139:1-12.

- [16] Direcção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória, 2011-2014- Volume I. 2015. Disponível em <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2011-2014-volume-i2.aspx>. Acedido em 19 de Novembro de 2017.
- [17] van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, *et al.* Q fever in the Netherlands: an up-date on the epidemiology and control measures. *Euro Surveill*, 2010;15:1-4.
- [18] Mendes M, Carmona M, Malva A, Souza R. Febre Q. Estudo retrospectivo (casuística do Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria. *Rev Port D Infec.* 1989;12:149-57.
- [19] Leone M, Honstetter A, Lepidi H, *et al.* Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17 β -estradiol. *J Infect Dis.* 2004;189:339-45.
- [20] Focus Diagnostics. Q Fever IFA IgG. Disponível em <https://www.focusdx.com/pdfs/pi/US/IF0200G.pdf>. Acedido em 18 de Dezembro de 2017.
- [21] Santos AS. Projecto Febre Q - *Coxiella burnetii*. CEVDI, INSA. 2009-2014. Disponível em http://www.pro-insa.pt/pdf/Projecto_Febre_Q.pdf. Acedido em 14 Maio 2018.
- [22] Kofteridis DP, Mazokopakis EE, Tselentis Y, Gikas A. Neurological complications of acute Q fever infections. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:1051-4.
- [23] Raoult D. Chronic Q fever: Expert opinion versus literature analysis and consensus. *J Infect.* 2012;65:102-8
- [24] Wegdam-Blans MC, Tjhi HT, Korbeek JM, *et al.* Serology in chronic Q fever is still surrounded by question marks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:1089-94.
- [25] Healy B, Llewelyn M, Westmoreland D, Lloyd G, Brown N. The value of follow-up after acute Q fever infection. *J Infect.* 2006;52:109-12.
- [26] van de Hoek W, Versteeg B, Meekelenkamp JC, *et al.* Follow-up of 686 Patients With Acute Q Fever and Detection of Chronic Infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1431-6.
- [27] Million M, Raoult D. No Such Thing as Chronic Q Fever. *Emerg Infect Diseases.* 2017;23:856-7.
- [28] Raoult D, Million M, Thuny F, Patrizia C. Chronic Q Fever Detection in the Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1170-1.
- [29] Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risk Factors and Prevention of Q Fever Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:312-6.

- [30] Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q Fever to Endocarditis: Serological Follow-up Strategy. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1337-40.
- [31] Million M, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D. Evolution from Acute Q Fever to Endocarditis Is Associated With Underlying Valvulopathy and Age and Can Be Prevented by Prolonged Antibiotic Treatment. *Clin Infect Dis*. 2013;57:836-44.
- [32] Subedi S, Jennigs Z, Chen SA. Laboratory Approach to the Diagnosis of Culture-Negative Infective Endocarditis. *Heart Lung Circ*. 2017;1:1-9.
- [33] Kampschreur LM, Wegdam-Blans MCA, Wever PC, *et al*. Chronic Q Fever Diagnosis - Consensus Guideline versus Expert Opinion. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1183-8.
- [34] Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Delsing CE, *et al*. Chronic Q fever: Review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *J Infect*. 2012;64:247-59.
- [35] Hulme K, Hudson JL, Rojczyk P, Little P, Moss-Morris R. Biopsychosocial risk factors of persistent fatigue after acute infection: A systematic review to inform interventions. *J Psychosom Res*. 2017;99:120-9.
- [36] Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE, *et al*. Fatigue following Acute Q-fever: A Systematic Literature Review. *PLoS ONE*, 2016;11:1-21.
- [37] Fenollar F, Fournier PE, Raoult D. Molecular Detection of *Coxiella burnetii* in the Sera of Patients with Q Fever Endocarditis or Vascular Infection. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4919-24.
- [38] Abnave P, Muracciole X, Ghigo E. *Coxiella burnetii* Lipopolysaccharide: What Do We Know?. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1-7.
- [39] Beare P, Jeffrey C, Long C, Martens C, Heinzen R. Genetic mechanisms of *Coxiella burnetii* lipopolysaccharide phase variation. *PLoS Pathog*. 2018;14:1-31.
- [40] Million M, Thuny F, Bardin N, *et al*. Antiphospholipid Antibody Syndrome with valvular vegetations in acute Q fever. *Clin Infect Dis*. 2016;62:537-44.
- [41] Kampschreur LM, Osterheert JJ, Koop AMC, *et al*. Microbiological Challenges in the Diagnosis of Chronic Q Fever. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19:787-90.
- [42] Li JS, Sexton DJ, Mick N, *et al*. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
- [43] Sunder S, Gras G, Bastides F, Gialluly CD, Choutet P, Bernard L. Chronic Q Fever: Relevance of Serology. *Clin Infect Dis*. 2011;53:749-50.
- [44] Baggish AL, Hutter Jr AM, Wang F, *et al*. Cardiovascular screening in athletes with and

without electrocardiography: A cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2017;152:269-75.

- [45] Limonard GJ, Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, *et al.* One-year follow-up of patients of the ongoing Dutch Q fever outbreak: clinical, serological and echocardiographic findings. *Infection.* 2010;38:471-7.
- [46] Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Chronic endocarditis following acute Q fever. *Clin Infect Dis.* 2000;33:312-6.
- [47] van der Hoek W, Versteeg B, Meekelenkamp JC, *et al.* Follow-up of 686 Patients With Acute Q Fever and Detection of Chronic Infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1431-6.
- [48] Marmion BP, Shannon M, Maddocks I, Storm P, Penttila I. Proctated fatigue and debility after acute Q fever. *The Lancet.* 1996;347:977-8.
- [49] Mori M, Mertens K, Cutler SJ, Santos AS. Critical Aspects for Detection of *Coxiella burnetii*. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017;17:33-41.